

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel (Prof. Dr. E. Ludwig)
Arbeit unter Leitung von PD Dr. K.S. Ludwig

Zur Jodwirkung auf die Schilddrüse

*Histologische und kernvolumetrische Untersuchungen
an Schilddrüsen normaler, hypophysektomierter sowie
mit Thiouracil behandelter Albinoratten*

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Rudolf Moesch

von Gipf-Oberfrick



BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Ludwig
Tag der Promotion: 23. Dezember 1953



Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. E. Ludwig

ZUR JODWIRKUNG AUF DIE SCHILDDRÜSE

Histologische und kernvolumetrische Untersuchungen
an Schilddrüsen normaler, hypophysektomierter sowie
mit Thiouracil behandelter Albinoratten¹

Von HANS RUDOLF MOESCH

I. Einleitung

Dank der zentralen Rolle des Jods in der Physiologie und Pathologie der Schilddrüse ist das Problem seiner Wirkung auf die Schilddrüse Gegenstand zahlreicher Untersuchungen geworden. Die Einführung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens, der radioaktiven Jodisotope J^{128} und J^{131} durch *Hertz, Roberts* und *Evans* [1938] und *Hamilton* [1938] sowie der Antithyreotica durch *Astwood* [1943] eröffneten der Schilddrüsenforschung neue Wege. In der Histologie brachten sie Fortschritte in der Beurteilung des Funktionszustandes des Follikelepithels. Dabei erwies sich die Zellhöhe als besonders brauchbares Kriterium.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns die Frage vorgelegt, ob mit der Methode der Kernvolumenmessung, die sich als recht genaues Maß zur Bestimmung der Zellaktivität erwiesen hat, die bisherigen histologischen Ergebnisse bestätigt werden können. Unsere Untersuchungen befassen sich mit der Kaliumjodidwirkung auf drei verschiedene Aktivitätsgrade der Schilddrüse von Albinoratten: erstens auf den normalaktiven, zweitens auf den infolge Hypophysektomie inaktiven und drittens auf den unter Thiouracileinfluß histologisch inaktiven Funktionszustand.

¹ Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von PD Dr. K. S. Ludwig ausgeführt.

II. Literaturübersicht

Das Jod bewirkt in den Schilddrüsenbläschen eine Epithelabflachung und eine Kolloidanschoppung.

Dvoskin [1947a] stellte nach Injektionen von Jodid (8,9 mg) eine geringfügige, nach *Lugolscher* Lösung (5,6 mg Jodid + 3,3 mg J₂) dagegen eine deutliche Abnahme der Zellhöhe in den Schilddrüsen junger weiblicher Ratten fest. *Kracht* [1952] beschrieb bei Ratten, denen täglich 0,1 cm³ *Lugolscher* Lösung mit 50 γ freiem Jod verabreicht wurde, eine Abnahme der mittleren Zellhöhe auf 3,1 μ (Normalwerte nicht angegeben). Leghühner, die mit großen KJ-Dosen behandelt wurden, zeigten kolloidreiche Schilddrüsen mit niederem Follikelepithel (*Wheeler* und *Hoffmann* [1949]). Hinsichtlich der individuell verschiedenen Reaktion der Rattenschilddrüse ist die Arbeit von *Klitgaard* et al. [1952] aufschlußreich: 4 mg J₂ (subcutan tgl. während 1 Monat) bewirkten bei 6 von 8 Ratten keinen histologischen Unterschied im Vergleich zu den Kontrolltieren, bei 2 eine Epithelabflachung; 16 mg J₂ führten bei 11 von 12 Ratten zu Epithelabflachung, bei 1 Ratte zu keiner Veränderung.

Bei «Kälteratten», deren Schilddrüsen sich durch hohes zylindrisches Epithel und Kolloidschwund auszeichnen, wies *Merke* [1927] nach Verabreichung *Lugolscher* Lösung eine Epithelabflachung und Kolloidanreicherung nach. *Lesser* et al. [1949] haben diese Befunde bestätigt.

Mehrfach ist auch die Jodwirkung auf die kompensatorische Hypertrophie des Drüsenrestes nach partieller Thyreoidektomie geprüft worden. *Des Ligneris* [1907] fand bei Hunden, daß Jod die kompensatorische Hypertrophie hemmt und zu Kolloidvermehrung, Vergrößerung und Regelmäßigwerden der Follikel, Epithelabplattung und Abnahme des Blutgehaltes führt. Die Untersuchungen von *Marine* [1907] und *Wiener* [1909] bestätigen diese Befunde für den Hund, jene von *Marine* und *Lenhart* [1909] für Hund und Schaf. Die Rattenschilddrüse zeigt das gleiche Verhalten (*Breitner* [1924]).

Marine und *Williams* [1908] sowie *Cameron* und *Carmichael* [1920/21] beobachteten nach Jodbehandlung eine Anreicherung und Eindickung des Kolloids in der Hundeschilddrüse. *Uhlenhuth* [1929] erhob beim Salamander den gleichen Befund. In bezug auf den Funktionszustand führt er aus: «Jedenfalls steht es fest, daß beim Säuger das Jod primär ebenso wie beim Salamander die sekretorische Tätigkeit der Zelle erhöht, daß das erzeugte Kolloid aber nicht entleert werden kann, sondern aufgestapelt wird.» Auch *des Ligneris* [1907] hat die Vermehrung des Kolloids als «Hypertrophie» bezeichnet. Die Interpretation der Kolloidanschoppung als Aktivitätssteigerung der Schilddrüse hat Unklarheiten und Mißverständnisse mit sich gebracht. Die Kolloidanschoppung allein bedeutet noch keine besondere Aktivitätserhöhung, sondern nur zusammen mit dem Verhalten des Epithels kann ein sicherer Schluß gezogen werden (vgl. *Bargmann* [1939]).

Daß Jod die Aktivität der Schilddrüse hemmt, ist nicht unwidersprochen geblieben. Nach *Loeb* [1920, 1926, 1929b] stimuliert Jod die kompensatorische Hypertrophie. Aus der Häufigkeit der Mitosen in der Meerschweinchen-Schilddrüse schließen *Gray* und *Loeb* [1928], daß Jodapplikation in den ersten 3–4 Wochen stimulierend und erst nachher hemmend wirke. *Loeser* und *Thompson* [1934] fanden in der Schilddrüse von Ratten, die während 5 Tagen mit je 6 mg KJ subcutan behandelt worden waren, Kolloidabnahme, Epithelerhöhung und Zellkernvergrößerung.

Geraldes Barba [1950, S. 231] faßt die Jodwirkung auf die Schilddrüse folgendermaßen zusammen: «L'iode produit une sécrétion abondante de colloïde et l'atrophie de l'épithélium.»

Die Entfernung oder Zerstörung der Hypophyse hat eine Hypofunktion der Schilddrüse zur Folge, was sich histologisch vor allem in Epithelabflachung und Kolloidstapelung zu erkennen gibt (*Houssay, Biasotti und Magdalena* [1931], *Hertz und Oastler* [1936], *Hellbaum* [1936/37], *Bargmann* [1939, S. 104], *Astwood und Bissell* [1944], *Leblond* [1944], *Dempsey* [1949], *Randall et al.* [1951]).

Nach Hypophysektomie und anschließender Jodapplikation konnten *Loeser und Thompson* [1934] bei der Rattenschilddrüse, sowie *Adams und Gray* [1936] bei der Molchschilddrüse histologisch keinen Unterschied gegenüber den nur hypophysektomierten Tieren feststellen.

Thiouracil und andere Antithyreotica haben eine Gewichtszunahme der Schilddrüse und im histologischen Bild eine Hyperaemisierung, Epithelerhöhung, Vermehrung der Mitosen, sowie eine Verflüssigung und Abnahme des Kolloids zur Folge (*Astwood et al.* [1942], *Mackenzie und Mackenzie* [1943], *Reråbek und Reråbek* [1947], *Allegranza* [1950], *Biström* [1950], *Steger* [1950/51], *Ludwig* [1950/51]).

Bei Kombination von *Thiouracil* mit Jod wird eine Hemmung der *Thiouracil*-wirkung auf die Schilddrüse festgestellt (*McGinty und Sharp* [1946]). *Sadhu* [1948] beobachtete nach KJ-Gaben eine geringgradige Gewichtsabnahme der Schilddrüse. Bei Anwendung von KJ und NaJ (5–100 mg/Ratte/Tag) wird die Gewichtszunahme auf *Thiouracil* geringer (*Ferguson und Sellers* [1949]). Bei Ratten setzen tägliche KJ-Dosen von 15 mg/kg bzw. 500 mg/kg das Gewicht der Methylthiouracil-Struma um etwa die Hälfte herab (*Crepax* [1950]). Die Gewichtszunahme der Methylthiouracil-Strumen wird zunehmend mit größeren KJ-Dosen geringer (*Crepax* [1951], *Van Middlesworth* [1952]).

Nach *Dvoskin* [1947b] verhindert tgl. 0,1 mg elementares Jod die Hyperplasie der Rattenschilddrüse unter *Thiouracil*-wirkung (0,1 % des Futters). Die Methylthiouracil-Hyperplasie bei jungen Meerschweinchen wird durch Jod (0,03 cm³ einer Lösung von 1,0 Jod resublimiert, 2,0 KJ in 100 cm³ Aqua dest.) fast vollständig unterbunden (*Allegranza* [1950]). *Gallone und Bozza* [1950] beobachteten, daß die nach *Thiouracil*-behandlung hyperplastische Meerschweinchenschilddrüse rascher zum Normalzustand zurückkehrt, wenn den Tieren *Lugolsche* Lösung verabreicht wird. *Dvoskins* Versuche [1947a] ergaben sowohl für Jodid wie für elementares Jod eine Hemmung des *Thiouracil*-Kropfes der Ratte und des Kückens, wobei das elementare Jod die stärkere Hemmung entwickelte. Besonderes Interesse verdienen die Untersuchungen von *Studer* [1949], weil aus ihnen hervorgeht, daß der Grad der Jodhemmung auf den histologisch erfaßbaren *Thiouracil*-Kropf von der intramolekularen Beweglichkeit des Jods abhängt; die Hemmwirkung nimmt mit der Beweglichkeit des Jods zu, anorganisches Jodid hemmt am stärksten; elementares Jod wurde nicht geprüft.

Daß Jod die durch Antithyreotica bedingte Schilddrüsenhyperplasie hemmt, wird von *Dempsey und Astwood* [1943] sowie *de Gennes und Deltour* [1950] bestritten.

III. Material und Technik

Für unsere Untersuchungen standen uns 108 weibliche, ausgewachsene, nicht-trächtige Albinoratten von gleichem Alter und Gewicht sowie gleicher geographi-

scher Herkunft zur Verfügung; die äußern Versuchsbedingungen hinsichtlich Jahreszeit, Ernährung, Temperatur und Licht waren für alle Tiere dieselben¹.

Die Ratten wurden in 9 Gruppen (A, B, C, D, E, F, G, H und I) zu je 12 Tieren eingeteilt. Gruppe A diente als Kontrolle. Gruppe B erhielt tgl. 0,66 mg, Gruppe C tgl. 6,6 mg KJ subcutan. Die Tiere der Gruppe D wurden hypophysectomiert. Die Tiere der Gruppen E und F wurden hypophysectomiert und nach Erreichen des neuen postoperativen Gleichgewichtszustandes erhielten sie tgl. 0,66 mg bzw. 6,6 mg KJ subcutan injiziert. Den Gruppen G, H und I wurden tgl. 20 mg Thiouracil im Futter verabreicht, den Gruppen H und I zusätzlich 0,66 mg bzw. 6,6 mg KJ subcutan. Die Behandlung mit KJ bzw. Thiouracil dauerte 14 Tage, am 15. Tag wurden die Tiere durch Leuchtgas getötet, die Schilddrüsen herauspräpariert und während 48 Stunden in *Bouin* fixiert. Die Einbettung erfolgte über Methylbenzoat-Benzol in Paraffin, wobei darauf geachtet wurde, daß die einzelnen Drüsen jeweils gleiche Zeiten in den verschiedenen Bädern belassen wurden. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden 6 μ dicke Schnitte sowohl mit Azan nach *Heidenhain* als auch mit Hämalau-Benzopurpurin, zum Zeichnen der Zellkerne 10 μ dicke Schnitte nur mit Hämalau nach *Mayer* gefärbt.

Seitdem das «Gesetz vom rhythmischen Verdopplungswachstum der Kerne» von *Jacoby* [1925] formuliert und von *Hertwig* [1938/39] erweitert worden ist, hat es vielfache Bestätigung gefunden und darf zumindest als Arbeitshypothese Anspruch auf Gültigkeit erheben. Aus zahlreichen Arbeiten (*Jacoby* [1925, 1935, 1942], *Casperson* und *Holmgren* [1934], *Hintzsche* [1936, 1945 a, 1945 b, 1947], *Hintzsche* und *Tanner* [1937], *Krantz* [1947, 1951], *Brügger* [1949], *Ludwig* [1950/51], *Tala* [1953], *Kannas* und *Tala* [1953]) geht hervor, daß die Größe des Zellkernvolumens einen Ausdruck für den Grad der funktionellen Aktivität der Zellen darstellt.

Nach der Methode von *Jacoby* [1925, 1935] wurden die Zellkernumrisse der Follikelepithelien am Zeichenapparat bei einer Vergrößerung von 1:1000 nachgezeichnet und nachher die beiden größten, aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser auf 0,25 mm genau ausgemessen. An- oder schräggesechnittene Zellkerne wurden beim Zeichnen vermieden. Als Grundlage für die Berechnung des Kernvolumens hat sich die stereometrische Formel für das Rotationsellipsoid, $V = \frac{\pi}{6} a^2 b$ bewährt (*Hintzsche* [1936, 1945 b], *Hintzsche* und *Tanner* [1937], *Ludwig* [1950/51], *Bergemann* [1952]). Der zur Basalmembran parallele Kerndurchmesser wurde als a, der zu ihr senkrecht stehende als b bezeichnet und a jeweils besonders markiert. Bei allen Kernen, auch den «scheibenförmigen Kernen» (*Bargmann* [1939, S. 148], vgl. *Ludwig* [1950/51]), entspricht b der Rotationsachse.

«Da der Wachstumsschritt von K_1 bis K_2 gleich wie der von K_2 bis K_4 einer jedesmaligen Verdoppelung des Kernvolumens entspricht, beide also biologisch gleichwertig sind, müßten sie sinngemäß auch in der graphischen Darstellung durch gleiche Abstände wiedergegeben und jeweils in eine gleiche Zahl von Klassen unterteilt werden» (*Hintzsche* [1945 a]). Gemäß diesen Forderungen wurde der Logarithmus der zu Klassen zusammengefaßten Kernvolumengrößen auf der x-Achse ein-

¹ Herrn Prof. Dr. W. Schuler (Biol. Abteilung der Ciba Basel) sowie der Ciba Basel sprechen wir für die großzügige Unterstützung mit Tiermaterial unseren herzlichen Dank aus.

getragen. Die Klassierung erfolgte derart, daß zwischen den Regelklassen $K_{1/8}$, $K_{1/4}$, $K_{1/2}$, K_1 und K_2 , die sich wie 1 : 2 : 4 : 8 : 16 verhalten, je drei Zwischenklassen entstehen, von denen die mittlere um $\sqrt{2}$ (Oberflächenfaktor von Hertwig [1938/39]) größer ist als die nächstuntere Regelklasse. Sie umfaßt Kerne, bei denen nicht der Inhalt, sondern die Oberfläche gegenüber der unteren Regelklasse Verdopplung zeigt. Die Ordinate gibt die Kernanzahl in Prozenten der 1000 Zellkerne an, die von einem Exemplar der betreffenden Versuchstiergruppe ausgewertet wurden. Nach dem Vorschlag von Bucher und Horisberger [1950] wird die Klasse mit der größten Frequenz als Hauptklasse bezeichnet.

Auf Grund der lognormalen Einteilung ist eine Variationskurve zu erwarten, die den Anforderungen der Gaußschen Fehlerfunktion genügt. Die mathematischen Deduktionen der Fehlerrechnung basieren auf Hintzsche [1947], Wilflingseder [1947a, 1948] und Arnold [1951].

IV. Histologie der Rattenschilddrüsen

A. Unbehandeltes Kontrolltier (Abb. 1)

Die Follikel sind im Schnitt rundlich, oval, oder polygonal; die Größe der Follikel wechselt von kleinen, die kaum ein Lumen aufweisen, bis zu großen, die eine ansehnliche Menge Kolloid enthalten. Die meisten Epithelzellen sind kubisch bis zylindrisch, selten hochzylindrisch. Sie können bei den senkrecht zu ihrer Oberfläche geschnittenen Follikelepithelien nicht nur von Follikel zu Follikel, sondern auch innerhalb desselben Follikels in ihrer Höhe verschieden sein. Das Cytoplasma weist eine unregelmäßig netzförmige Struktur auf. Die meisten Zellen besitzen einen apikalen Saum von dicht gelegenen Granula, der sehr schmal sein, der sich aber auch bis zur apikalen Zellkernhälfte ausdehnen kann. Er färbt sich mit Azan kräftig rot an. Größere mit Azan blau gefärbte Zelleinschlüsse lassen sich selten beobachten. Die meist locker strukturierten Zellkerne liegen basal und passen sich der Zellform an, sind demnach im Schnitt rund oder flach-oval. Das im Azanpräparat blau gefärbte Kolloid ist unregelmäßig geschrumpft. Die Durchblutung der Schilddrüse ist mäßig.

Die Peripherie der Schilddrüse unterscheidet sich deutlich vom Zentrum. Die Follikel der Randzone zählen zu den größten und kolloidreichsten des ganzen Organs. Das Cytoplasma ihrer Epithelzellen färbt sich nur schwach. Stellenweise färbt sich das Kolloid mit Azan sowohl blau als auch rot. Das rot gefärbte Kolloid reicht aber – wie übrigens in sämtlichen Schilddrüsen unserer Untersuchungsserie – nirgends unmittelbar bis ans Epithel, sondern geht in Epithelnähe stets in eine blau gefärbte Zone über. Das zellnah

gelegene blau gefärbte Kolloid ist geschrumpft und daher dünnflüssig, das zellfern gelegene, sowohl blau als auch rot und das ausschließlich rot gefärbte Kolloid zeigt keine Schrumpfungsvakuolen und ist deshalb relativ dicht.

Es ist das Bild der Schilddrüse im physiologischen Gleichgewicht ihrer Funktionen.

B. Mit 0,66 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 2)

Die größeren Follikel kommen sowohl im Zentrum als auch in der Peripherie der Schilddrüse etwas häufiger vor als bei der Gruppe A. Die Epithelzellen sind flach bis kubisch, deutlich niedriger als in der Normaldrüse. Ihr Cytoplasma färbt sich intensiver und regelmäßiger. Größere mit Azan blau gefärbte Zelleinschlüsse werden selten angetroffen. Die Kerne sind kleiner und dichter strukturiert. Mitosen finden sich keine. Einen weiteren auffallenden Unterschied zeigt das reichlich vorhandene, das Follikellumen kontinuierlich ausfüllende Kolloid. Es ist nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Zentrum der Schilddrüse stärker mit Azan bläulich bis rein rot gefärbt und weist nur vereinzelte Vakuolen auf. Das Organ ist sehr gering durchblutet.

Es handelt sich um eine Stapeldrüse.

C. Mit 6,6 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 3)

Die Befunde der Schilddrüse des mit der größeren KJ-Dosis behandelten Tieres stimmen mit den unter B beschriebenen überein. Die Zellhöhe und das Verhalten des Kolloids weisen keine deutlichen Unterschiede auf.

D. Hypophysektomierte Ratte (Abb. 4)

Die Follikel besitzen im Schnitt rundliche, ovale oder polygonale Gestalt und sind etwas kleiner als in der normalen Schilddrüse. Es kommen nur flachkubische bis endotheloide Epithelzellen vor. Sie enthalten keine größeren mit Azan blau gefärbten Zelleinschlüsse. Die Zellkerne verhalten sich der Zellform und Zellgröße entsprechend, sie sind klein, plattoval, dicht strukturiert und färben sich intensiv an. Mitosen kommen nicht vor. Mit Azan blau gefärbtes, fast nicht geschrumpftes Kolloid füllt die Follikel in großer Menge an. An mehreren Stellen, besonders in der Organperipherie, färbt es sich mit Azan gemischt blau und rot bis rein rot. In einigen Randfollikeln weist es Vakuolen auf. Die Durchblutung dieser Schild-

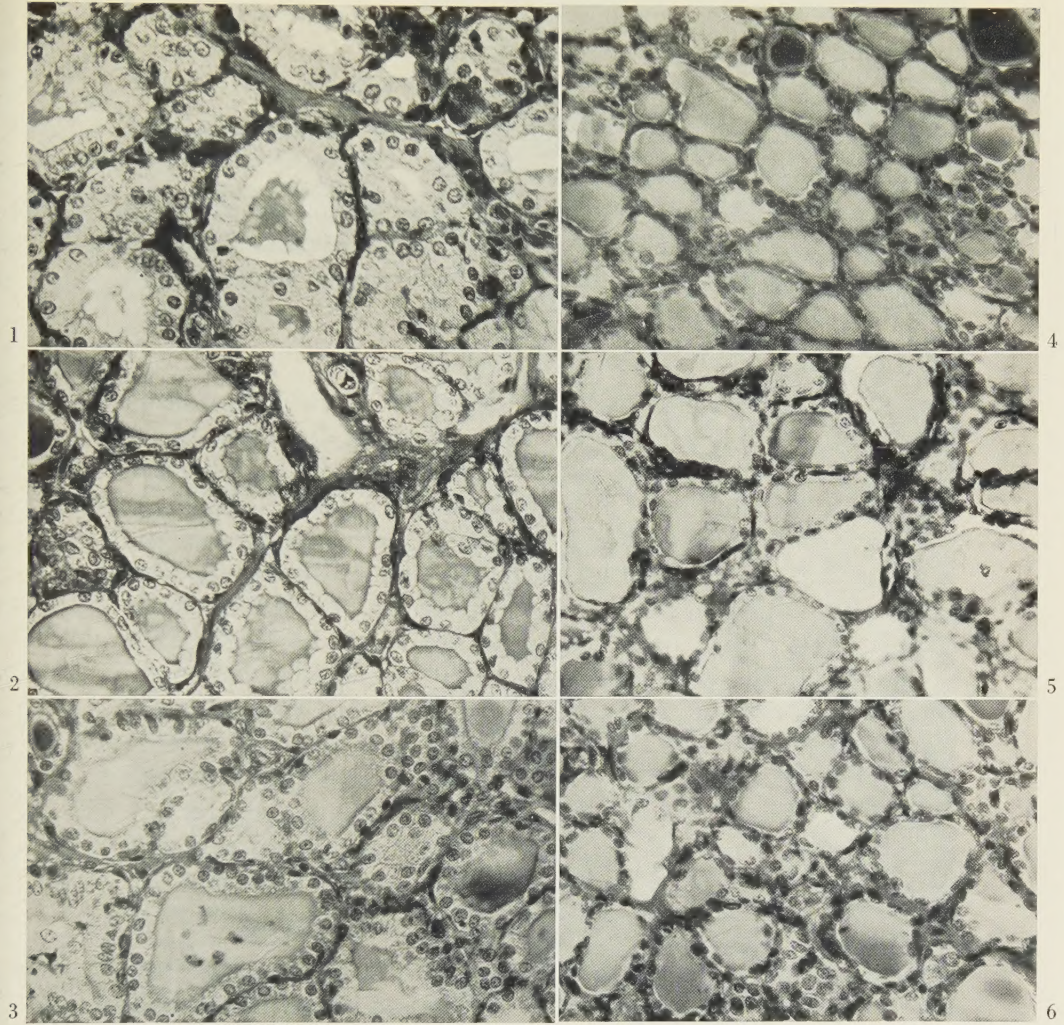


Abb. 1. Schilddrüse einer unbehandelten Ratte (Gruppe A). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300. – Abb. 2. Schilddrüse einer mit 0,66 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe B). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300. – Abb. 3. Schilddrüse einer mit 6,6 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe C). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300. – Abb. 4. Schilddrüse einer hypophysectomierten Ratte (Gruppe D). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300. – Abb. 5. Schilddrüse einer mit 0,66 mg KJ behandelten hypophysectomierten Ratte (Gruppe E). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300. – Abb. 6. Schilddrüse einer mit 6,6 mg KJ behandelten hypophysectomierten Ratte (Gruppe F). Fixation: *Bouin*. Färbung: *Azan*. Vergr. 1 : 300.

drüse ist äußerst gering; die Kapillaren fallen nirgends auf, sondern müssen geradezu gesucht werden.

Wir haben das Bild einer ausgesprochenen Stapeldrüse vor uns.

E und F. Mit 0,66 bzw. 6,6 mg KJ behandelte hypophysektomierte Ratten (Abb. 5 und 6)

Beide Schilddrüsen enthalten mit Azan stärker rot gefärbtes Kolloid als die des unbehandelten hypophysektomierten Tieres. Im übrigen lassen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Gruppen D, E und F feststellen.

G. Mit Thiouracil behandelte Ratte (Abb. 7)

Die Schilddrüse ist stark vergrößert. Die große Vielgestaltigkeit der unregelmäßig geformten Follikel bedingt den außerordentlich unruhigen Aspekt. Charakteristisch sind ferner die zahlreichen Mitosen. Häufig finden sich Polsterbildungen, Papillen und Einbuchtungen, die das Follikellumen bis auf einen schmalen Spalt einengen können. Die zylindrischen bis hochzylindrischen Epithelzellen besitzen ein feingranuliertes helles Cytoplasma. Es werden keine größeren, mit Azan blau gefärbten Zelleinschlüsse beobachtet. Die Zellkerne des Epithels erscheinen groß, von rundlicher oder längs-ovaler Form und lockerer Struktur. Das Kolloid ist verflüssigt und färbt sich mit Azan hellblau, bloß dasjenige in einzelnen größeren Follikeln der Randzone sowohl blau wie rot. Das Organ ist sehr kolloidarm. Die Gefäße weisen eine ausgiebige Blutfüllung auf.

Es ist, nach der Zell- und Follikelstruktur sowie dem Verhalten des Kolloids beurteilt, das Bild einer hochaktiven Schilddrüse.

H. Mit Thiouracil + 0,66 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 8)

Die KJ-Injektionen haben die Schilddrüse wieder verkleinert. Die Follikel zeigen unregelmäßige Gestalt und besitzen Polsterbildungen und Papillen. Die Epithelzellen sind ebenfalls zylindrisch bis hochzylindrisch. Das Cytoplasma ist gröber granuliert und färbt sich dunkler als in der ausschließlich mit Thiouracil behandelten Schilddrüse. Es enthält zahlreiche größere mit Azan blau gefärbte Zelleinschlüsse. Die Zellkerne verhalten sich nach Größe, Struktur und Mitosenzahl gleich wie in der unter G beschriebenen Schilddrüse. Die Follikel sind von mit Azan intensiv blau gefärbtem Kolloid angefüllt, welches nicht oder wenig, und dann konzentrisch geschrumpft ist. Nur in einzelnen Follikeln ist eine unregelmäßige Schrumpfung und eine Vakuolisierung des Kolloids festzustellen.

Abb. 7. Schilddrüse einer mit Thiouracil behandelten Ratte (Gruppe G).
Fixation: Bouin.
Färbung: Azan.
Vergr. 1 : 300.

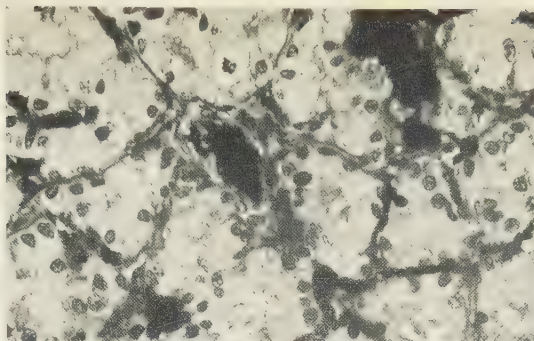


Abb. 8. Schilddrüse einer mit Thiouracil + 0,66 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe H).
Fixation: Bouin.
Färbung: Azan.
Vergr. 1 : 300.

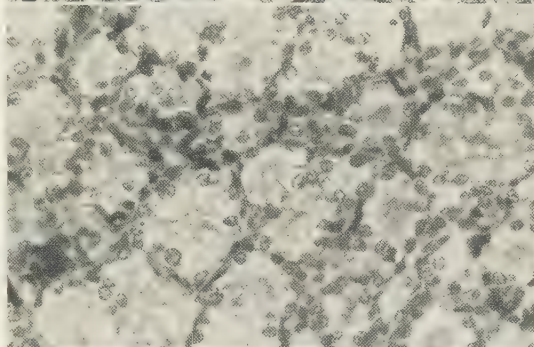
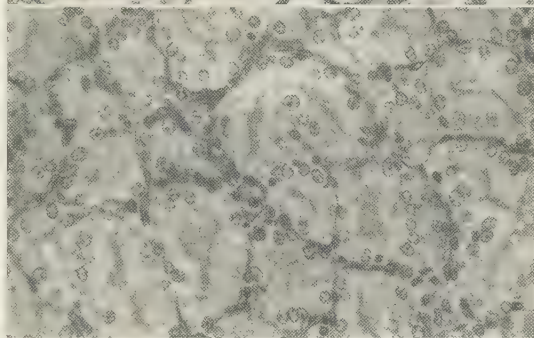


Abb. 9. Schilddrüse einer mit Thiouracil + 6,6 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe I).
Fixation: Bouin.
Färbung: Azan.
Vergr. 1 : 300.



In einigen wenigen Randfollikeln färbt sich das Kolloid mit Azan sowohl blau wie rot. Der Blutgehalt des Organs hat abgenommen, ist aber noch größer als in der Normaldrüse.

Hinsichtlich der Zell- und Follikelstruktur handelt es sich um eine ausgeprägte Hyperaktivität der Schilddrüse, hinsichtlich des Kolloids aber um eine Anschoppung.

I. Mit Thiouracil + 6,6 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 9)

Die Größe der Schilddrüse entspricht etwa jener der Gruppe H. Die Follikel zeigen wiederum unregelmäßige Formen, aber nicht in

so ausgesprochenem Maß wie unter der Wirkung von Thiouracil allein oder in Kombination mit 0,66 mg KJ. Das Follikellumen ist etwas größer. In den unverändert zylindrischen bis hochzylindrischen Epithelzellen liegen zahlreiche größere mit Azan blau gefärbte Zelleinschlüsse. Das Cytoplasma weist eine feine, fast homogen erscheinende Granulation auf. Die Zellkerne verhalten sich in jeder Hinsicht anscheinend gleich wie bei G und H. Das im Follikellumen enthaltene Kolloid färbt sich mit Azan ausschließlich blau und ist weniger geschrumpft und weniger vakuolisiert als bei H. Die Durchblutung der Drüse ist nicht nur geringer als bei H, sondern auch geringer als in der normalen Schilddrüse.

Zell- und Follikelstruktur sprechen für eine mäßige, aber eindeutig erkennbare Hyperaktivität der Schilddrüse, während andererseits Kolloidanschock vorliegt.

V. Variationsstatistik der Kernvolumina der Rattenschilddrüsenepithelien

A. Unbehandeltes Kontrolltier (Abb. 10)

Die Variationskurve bildet ein einziges Maximum von 30,8% bei der Kernklasse K_1 . Der hohe Wert von $\beta_2 = 3,60$ drückt die Überbiegung oder Überhöhung aus, der für die Beurteilung der Normalverteilung untergeordnete Bedeutung zukommt. Der Quotient a/σ ist mit $-0,10$ klein und in $\pm 2\sigma$ sind 97,0% aller Kerne enthalten. Es liegt demnach eine mit der idealen Normalverteilung weitgehend übereinstimmende Kurve vor.

B. Mit 0,66 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 10)

Die Hauptklasse mit der Frequenz 26,1% der ebenfalls eingipfligen Verteilungskurve liegt bei $K_{1/2}$. Der Wölbungskoeffizient β_2 beträgt 3,09, a als Maß der Asymmetrie 0,04 und die mittlere quadratische Abweichung σ 1,608, woraus sich $a/\sigma = 0,027$ ergibt. Da sich die Werte der empirischen Kurve erst in der zweiten Stelle nach dem Komma von den Werten der Normalkurve unterscheiden und 97,2% der Kerne innerhalb $\pm 2\sigma$ liegen, darf die Kurve als Gaußsche Normalverteilung betrachtet werden.

C. Mit 6,6 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 10 und 11, Tabelle I)

Die eingipflige Variationskurve besitzt ihr Maximum von 22,6% in der Zwischenklasse zwischen $K_{1/4\sqrt{2}}$ und $K_{1/2}$. Die Frequenz in

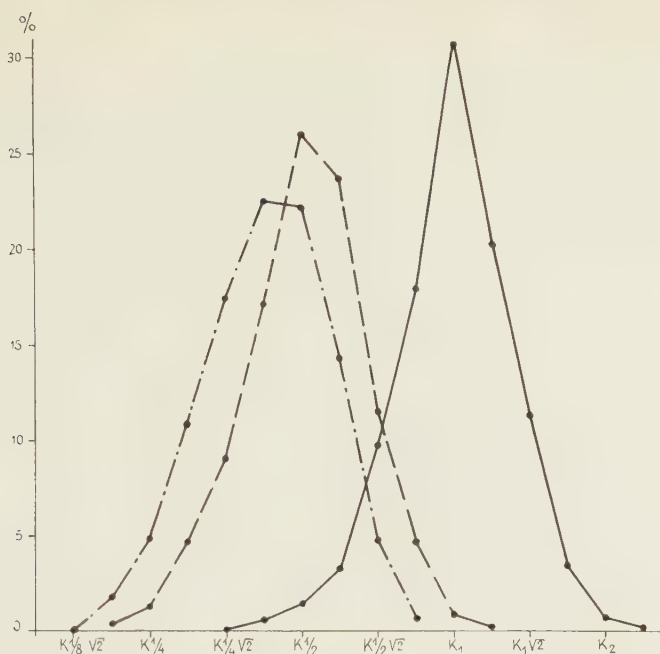


Abb. 10. Variationskurve der Kernvolumina von Rattenschilddrüsenepithelien.
 a ——— Unbehandeltes Kontrolltier (Gruppe A); b ---- Behandlung mit
 0,66 mg KJ (Gruppe B); c -·-·-·- Behandlung mit 6,6 mg KJ (Gruppe C).

Tabelle I

Klasse	Summen- kurve	Kerne in % aller Kerne					
		Stufe	Kurve α	Stufe	Kurve β	Stufe	Kurve γ
$K_{1/8}\sqrt{2}$	0,1	—2	0,1				
	1,8	—1	1,8				
$K_{1/4}$	4,9	0	4,3	—2	0,6		
	10,9	+1	1,8	—1	8,9	—3	0,2
$K_{1/4}\sqrt{2}$	17,5	+2	0,1	0	15,3	—2	2,1
	22,6			+1	8,9	—1	13,7
$K_{1/2}$	22,3			+2	0,6	0	21,7
	14,4					+1	14,4
$K_{1/2}\sqrt{2}$	4,8					+2	4,8
	0,7					+3	0,7
Total in %	100,0		8,1		34,3		57,6

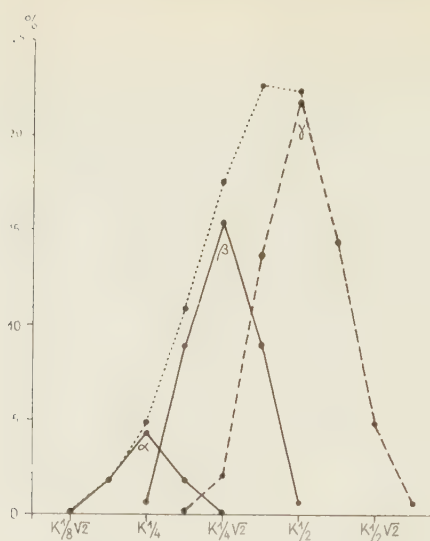


Abb. 11. Auflösung der Kurve c aus Abb. 10.

der Regelklasse $K_{1/2}$ ist um nur 0,3% niedriger als das Kurvenmaximum, so daß ein Plateau entsteht.

Falls die Kerne tatsächlich durch rhythmische Verdoppelung ihres Volumens bzw. ihrer Oberfläche wachsen, muß es möglich sein, die Kurve in Normalkurven, deren Maxima mit den Regelklassen und der Mittelklasse $K_{n/\sqrt{2}}$ übereinstimmen, zu zerlegen. Ludwig [1950/51] konnte auf diese Weise die Plateaubildung in der Verteilungskurve einer mit Thiouracil behandelten Schilddrüse durch den Hertwigschen Oberflächenfaktor $\frac{1}{2}$ erklären. Basierend auf dieser Auffassung der Variationskurve als Summenkurve mehrerer Normalkurven haben wir unsere empirische Kurve in angenäherte Normalkurven aufgelöst (Abb. 11).

Maxima und Verlauf der beiden Auflösungskurven α und β wurden rechnerisch ermittelt und die Restkurve γ , deren Maximum in die Klasse $K_{1/2}$ fällt, auf ihre Normalverteilung geprüft. Durch die Werte $\beta_2 = 2,99$, $a = 0,15$, $\sigma = 1,05$, $a/\sigma = 0,14$ und ferner dadurch, daß 98,4% aller Kernvolumwerte in $\pm 2\sigma$ enthalten sind, ist die Restkurve praktisch als Gaußsche Normalverteilung charakterisiert. Die Kurvenanalyse ergibt drei angenäherte Normalkurven mit den Maxima 4,3% bei $K_{1/4}$ (Abb. 11, Kurve α), 15,3% bei $K_{3/4}\sqrt{2}$ (Kurve β) und 21,7% bei $K_{1/2}$ (Kurve γ).

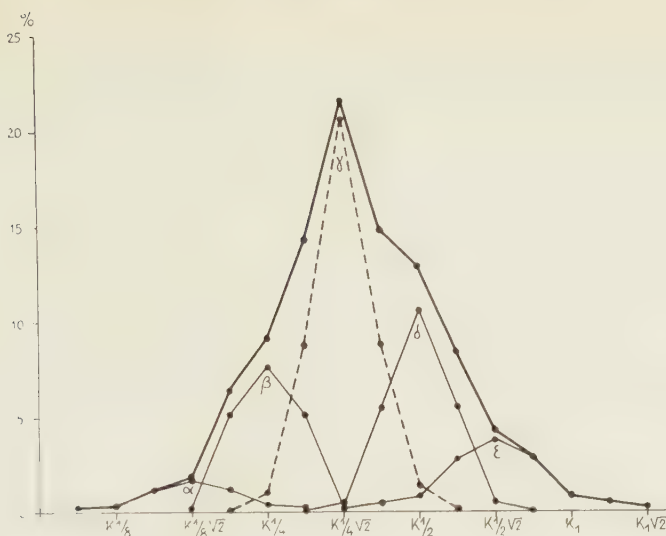


Abb. 12. Variationskurve der Kernvolumina von Schilddrüsenepithelien der hypophysektomierten Ratte (Gruppe D).

D. Hypophysektomierte Ratte (Abb. 12, Tabelle II)

Die eingipflige Variationskurve besitzt ihr Maximum von 21,6% in der Kernklasse $K_{1/4\sqrt{2}}$. In ihrem Bild fällt der unregelmäßige Verlauf und die enorme Breite der Basis auf. Wir haben deshalb die Kurve in ihre Komponenten zerlegt und dabei Normalkurven mit den Maxima 1,7% bei $K_{1/8\sqrt{2}}$, 7,7% bei $K_{1/4}$, 10,7% bei $K_{1/2}$ und 3,8% bei $K_{1/2\sqrt{2}}$ erhalten. Die Restkurve γ mit dem Maximum 20,7% bei $K_{1/4\sqrt{2}}$ besitzt folgende mathematische Charakteristika: $\beta_2 = 3,51$, $a = -0,04$, $\sigma = 0,84$, $a/\sigma = -0,05$, in $\pm 2\sigma$ sind 93,64% aller Zellkerne enthalten. Sie gleicht somit weitgehend einer Gaußschen Normalkurve.

E. Mit 0,66 mg KJ behandelte hypophysektomierte Ratte (Abb. 13, Tabelle III).

Die Variationskurve besitzt zwei Gipfel, den einen von 23,4% bei der Kernklasse $K_{1/2}$, den andern von 22,5% bei $K_{1/4\sqrt{2}}$. Die Zweigipfligkeit ist eine weitere Stütze für die Auffassung der empirischen Kurve als Summenkurve. Aus der Kurvenanalyse resultieren drei Komponenten, unter denen die mit dem größten Maximum von 22,9% bei $K_{1/2}$ die Restkurve darstellt. Die mathematischen Charakteristika der Restkurve γ ($\beta_2 = 3,60$, $a = -0,33$, $\sigma = 1,06$,

Tabelle II

Klasse	Stufe	Summen- kurve	Stufe	Kurve α	Stufe	Kurve β	Stufe	Kurve γ	Stufe	Kurve δ	Stufe	Kurve ε
$K_{1/8}$	—7	0,3	—3	0,3								
	—6	0,4	—2	0,4								
	—5	1,2	—1	1,2								
$K_{1/4}$	—4	1,9	0	1,7	—2	0,2						
	—3	6,4	1	1,2	—1	5,1	—3	0,1				
$K_{1/2}$	—2	9,1	+2	0,4	0	7,7	—2	1,0				
	—1	14,3	+3	0,3	+1	5,1	—1	8,8	—3	0,1		
$K_{1/4}\sqrt{2}$	0	21,6			+2	0,2	0	20,7	—2	0,5	—4	0,2
	+1	14,8					+1	8,8	—1	5,5	—3	0,5
$K_{1/2}$	+2	12,9					+2	1,4	0	10,7	—2	0,8
	+3	8,4					+3	0,1	+1	5,5	—1	2,8
$K_{1/2}\sqrt{2}$	+4	4,3							+2	0,5	0	3,8
	+5	2,9							+3	0,1	+1	2,8
K_1	+6	0,8									+2	0,8
	+7	0,5									+3	0,5
$K_1\sqrt{2}$	+8	0,2									+4	0,2
Total in %		100,0		5,5		18,3		40,9		22,9		12,4

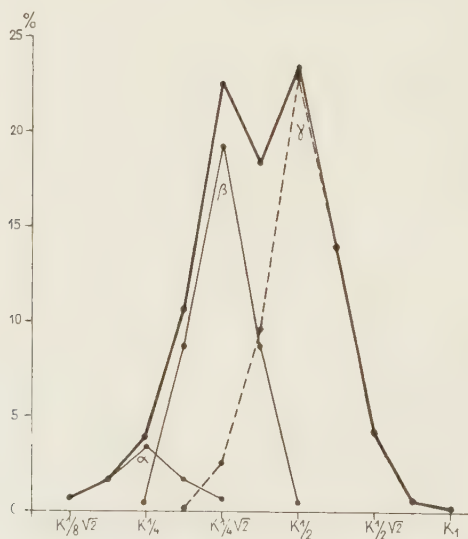


Abb. 13. Variationskurve der Kernvolumina der mit 0,66 mg KJ behandelten hypophysektomierten Ratte (Gruppe E).

Tabelle III

Klasse	Summen- kurve	Kerne in % aller Kerne					
		Stufe	Kurve α	Stufe	Kurve β	Stufe	Kurve γ
$K_{1/8}\sqrt{2}^-$	0,7	—2	0,7				
	1,7	—1	1,7				
$K_{1/4}$	3,9	0	3,4	—2	0,5		
	10,6	+1	1,7	—1	8,7	—3	0,2
$K_{1/4}\sqrt{2}^-$	22,5	+2	0,7	0	19,2	—2	2,6
	18,3			+1	8,7	—1	9,6
$K_{1/2}$	23,4			+2	0,5	0	22,9
	13,9					+1	13,9
$K_{1/2}\sqrt{2}^-$	4,2					+2	4,2
	0,6					+3	0,6
K_1	0,2					+4	0,2
Total in %	100,0		8,2		37,6		54,2

$a/\sigma = -0,31$, 98,15% in $\pm 2\sigma$) zeigen die Ähnlichkeit mit der Normalverteilung.

F. Mit 6,6 mg KJ behandelte hypophysektomierte Ratte
(Abb. 14, Tabelle IV)

Es handelt sich wiederum um eine zweigipflige Variationskurve. Der Gipfel von 18,6% fällt in die Klasse $K_{1/4}\sqrt{2}$, jener von 17,9% in

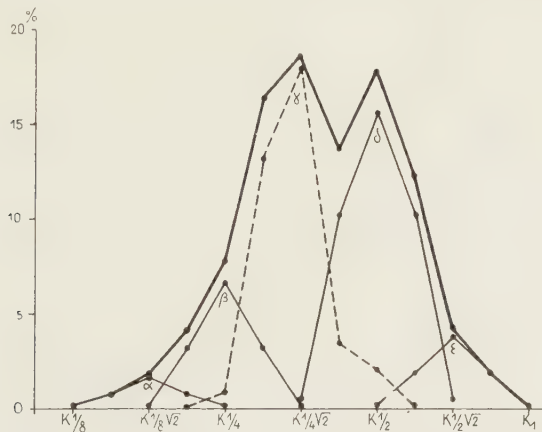


Abb. 14. Variationskurve der Kernvolumina der mit 6,6 mg KJ behandelten hypophysektomierten Ratte (Gruppe F).

Tabelle IV

Klasse	Summen- kurve	Stufe	Kurve α	Stufe	Kurve β	Stufe	Kurve γ	Stufe	Kurve δ	Stufe	Kurve ε
$K_{1/8}$	0,2	—2	0,2								
	0,8	—1	0,8								
$K_{1/4}$	1,9	0	1,7	—2	0,2						
	4,1	—1	0,8	—1	3,2	—3	0,1				
$K_{1/2}$	7,8	+2	0,2	—0	6,7	—2	0,9				
	16,3			+1	3,2	—1	13,1				
$K_{1/4}\sqrt{2}$	18,6			+2	0,2	0	17,9	—2	0,5		
	13,7					+1	3,5	—1	10,2		
$K_{1/2}$	17,9					+2	2,1	0	15,6	—2	0,2
	12,3					+3	0,2	+1	10,2	—1	1,9
$K_{1/2}\sqrt{2}$	4,3							+2	0,5	0	3,8
	1,9									+1	1,9
K_1	0,2									+2	0,2
Total in %	100,0		3,7		13,5		37,8		37,8		8,0

die Klasse $K_{1/2}$. Analytisch lassen sich vier Auflösungskurven mit den Maxima 1,7% bei $K_{1/8}\sqrt{2}$, 6,7% bei $K_{1/4}$, 15,6% bei $K_{1/2}$, 3,8% bei $K_{1/2}\sqrt{2}$ und die Restkurve mit 17,9% bei $K_{1/4}\sqrt{2}$ darstellen. Die Charakteristika der Restkurve ($\beta_2 = 3,43$, $\sigma = 0,909$, $a/\sigma = -0,037$, 91,27% aller Kerne in $\pm 2\sigma$) zeigen, daß sie einer Gaußschen Normalverteilung nahekommt.

G. Mit Thiouracil behandelte Ratte (Abb. 15)

Das Maximum von 24,7% der eingipfligen Variationskurve liegt bei K_1 . Die Prüfung der mathematischen Charakteristika ($\beta_2 = 3,538$, $a = -0,27$, $\sigma = 1,67$, $a/\sigma = -0,16$, 95,7% aller Kerne in $\pm 2\sigma$) ergibt eine starke Annäherung an die Gaußsche Normalverteilung.

H. Mit Thiouracil +0,66 mg KJ behandelte Ratte (Abb. 15)

Die Variationskurve besitzt ein einziges Maximum von 23,7% in der Mittelklasse $K_{1/2}\sqrt{2}$. Mit $\beta_2 = 3,31$, $a = -0,50$, $\sigma = 1,80$, $a/\sigma = -0,28$ und 95,4% aller Kerne in $\pm 2\sigma$ kommt sie der Gaußschen Normalverteilung recht nahe.

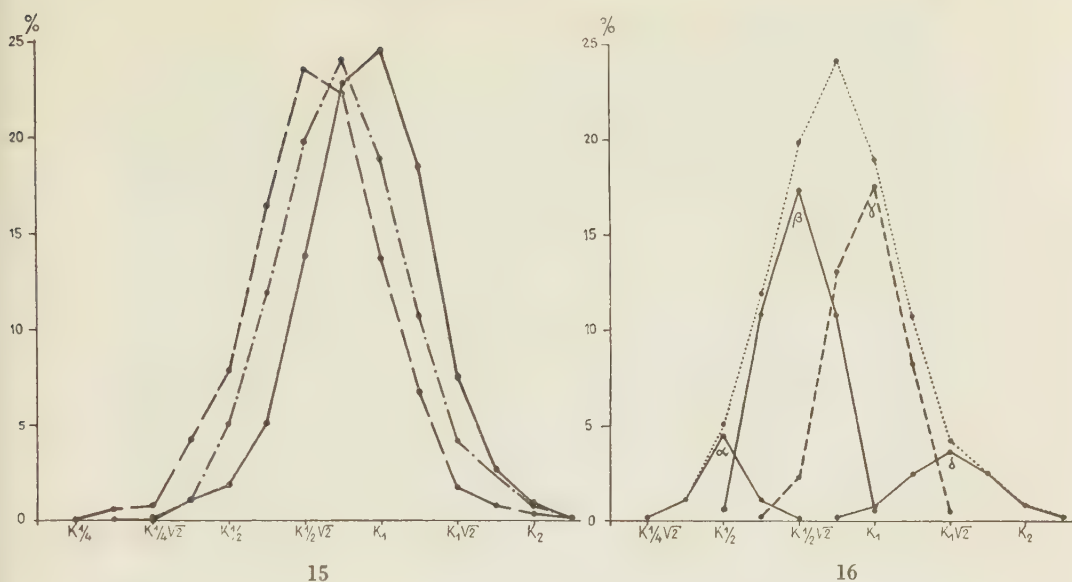


Abb. 15. Variationskurven der Kernvolumina von Rattenschilddrüsenepithelien. a — Behandlung mit Thiouracil (Gruppe G); b ---- Behandlung mit Thiouracil + 0,66 mg KJ (Gruppe H); c - · - · - Behandlung mit Thiouracil + 6,6 mg KJ (Gruppe I). — Abb. 16. Auflösung der Kurve c aus Abb. 15.

Tabelle V

Klasse	Stufe	Summen- kurve	Kerne in % aller Kerne							
			Stufe	Kurve α	Stufe	Kurve β	Stufe	Kurve γ	Stufe	Kurve δ
$K_{1/4\sqrt{2}}$	—5	0,2	—2	0,2						
	—4	1,1	—1	1,1						
$K_{1/2}$	—3	5,1	0	4,5	—2	0,6				
	—2	12,0	+1	1,1	—1	10,7	—3	0,2		
$K_{1/2\sqrt{2}}$	—1	19,9	+2	0,2	0	17,4	—2	2,3		
	0	24,2			+1	10,7	—1	13,3	—3	0,2
K1	+1	19,0			+2	0,6	0	17,6	—2	0,8
	+2	10,8					+1	8,3	—1	2,5
$K_{1\sqrt{2}}$	+3	4,2					+2	0,5	0	3,7
	+4	2,5							+1	2,5
K2	+5	0,8							+2	0,8
	+6	0,2							+3	0,2
Total in %		100,0		7,1		40,0		42,2		10,7

*I. Mit Thiouracil +6,6 mg KJ behandelte Ratte
(Abb. 15 und 16, Tabelle V)*

Das Maximum von 24,2% der spitzen, eingipfligen Variationskurve liegt in der Zwischenklasse zwischen $K_{1/2\sqrt{2}}$ und K_1 . Die Berechnung der mathematischen Charakteristika $\beta_2 = 3,21$, $a = -2,75$, $\sigma = 1,74$ und $a/\sigma = -1,58$ deckt die Abweichung von der Normalverteilung auf.

Analog den weiter oben dargelegten Überlegungen haben wir auch diese Kurve einer Analyse unterzogen und dabei drei angenäherte Normalkurven mit den Maxima bei den Klassen $K_{1/2}$, $K_{1/2\sqrt{2}}$ und $K_{1\sqrt{2}}$ erhalten. Die Restkurve bei der Klasse K_1 wurde charakterisiert: $\beta_2 = 2,91$, $a = 1,17$, $\sigma = 0,90$, $a/\sigma = 1,30$, 92,89% aller Kerne sind in $\pm 2\sigma$ enthalten. Infolge des hohen Wertes für a weicht die Restkurve ebenfalls von der Normalverteilung ab, allerdings nicht mehr so stark wie die empirische Kurve.

VI. Diskussion

Unter den in der ganzen Untersuchungsreihe als «größere mit Azan blau gefärbte Zelleinschlüsse» beschriebenen kugeligen Cytoplasmaeinlagerungen sind die in der Schilddrüsen-Histologie mannigfach beobachteten «intrazellulären Kolloidtröpfchen» zu verstehen (Bargmann [1939]), die auch in Schilddrüsen-Explantaten festgestellt wurden (Junqueira [1949]). Der Beweis für die Identität dieser Tröpfchen mit der Kolloidsubstanz oder ihren Vorstufen ist indessen nicht erbracht und steht sogar in Widerspruch zu histochemischen Befunden (Ludwig [1954]).

Die Schilddrüse des unbehandelten Kontrolltieres (Gruppe A, Abb. 1 und 10a) entspricht dem Zustand normaler physiologischer Aktivität der Rattenschilddrüse und stimmt mit den Befunden anderer Autoren überein (Bargmann [1939], Ludwig [1950/51, 1954]).

Die größeren Follikel der Drüsenperipherie, die mehr und dichteres Kolloid enthalten, haben auch Dempsey [1949] und Steger [1950/51] beschrieben. Unter Mitberücksichtigung der autoradiographischen Untersuchungen von Leblond und Groß [1948], wonach die peripheren Follikel bedeutend weniger radioaktives Jod fixieren als die zentralen, kann auf eine geringere Aktivität der Drüsenperipherie gegenüber dem Drüsenzentrum geschlossen werden.

Die der Normalverteilung weitgehend nahe kommende Variationskurve der Kernvolumina bestätigt die Auffassung Hintzsches

[1947], daß die Zellkerngröße der Normalverteilung entsprechend streut, sofern ein «besonders ausgeglichener Zustand der Gewebe» vorliegt, «d.h. wenn Verbrauch und Nachfrage der Zellen sich die Waage halten, ohne daß durch Wachstum, besondere funktionelle Inanspruchnahme und ähnliche Vorgänge Faktoren wirksam werden, die eine Änderung der Kerngröße nach sich ziehen» (*Hintzsche* [1947]). Kernvolumetrischer und histologischer Befund stehen miteinander in Einklang.

Die Schilddrüse der mit 0,66 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe B, Abb. 2 und 10b) bietet histologisch – bedingt durch die Beschaffenheit des Cytoplasmas und des Kolloids – einen bedeutend ruhigeren und regelmäßigeren Aspekt als jene des unbehandelten Kontrolltieres. Sie zeigt das Bild einer Stapeldrüse mit Epithelerniedrigung und Kolloidanschoppung. Die Aktivität ist gegenüber der Normaldrüse vermindert.

Die Variationsstatistik der Kernvolumina ergibt eine *Gaußsche* Normalkurve. Der auffallendste Unterschied gegenüber der Verteilungskurve der unbehandelten Schilddrüse besteht in dem um 4,7% niedriger gelegenen Maximum der Hauptklasse und deren Verschiebung um eine ganze Zellklasse nach unten. Die Verlagerung des Frequenzmaximums von K_1 nach $K_{1/2}$ entspricht genau der Differenz zweier Regelklassen und bestätigt somit das *Jacobysche* Gesetz. Der Anteil von 0,9% an der Kernklasse K_1 stellt die normalaktiven Epithelzellen dieser Schilddrüse dar. Während in der Kontrolldrüse der kleinste Zellkern mit 0,1% in der Klasse $K_{1/4\sqrt{2}}$ eben noch angedeutet ist, gehören in der mit 0,66 mg KJ behandelten Drüse 91mal mehr Kerne dieser Klasse an. Außerdem reichen die kleinsten Zellkerne etwas unter die Klasse $K_{1/4}$, die in der Kontrolldrüse überhaupt nicht vertreten ist. Nach dem Verhalten der Variationskurve muß auf eine verminderte Aktivität des Follikelepithels geschlossen werden. Die Kurve bestätigt die schon histologisch erkennbare Aktivitätsverminderung dieser Drüse.

An der Schilddrüse der mit 6,6 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe C, Abb. 3, 10c und 11, Tabelle I) kann histologisch kein sicherer Unterschied gegenüber derjenigen mit der kleineren KJ-Dosis behandelten abgeleitet werden. Hier führt die Kernvolumenmessung und ihre variationsstatistische Auswertung einen entscheidenden Schritt weiter. Aus der Kurvenanalyse resultieren drei angenäherte Normalkurven, von denen Kurve α die Kerne der am wenigsten aktiven, Kurve β die von etwas aktiveren und Kurve γ

jene der aktivsten Zellen dieser Schilddrüse repräsentieren. Die Kurve mit der größten Frequenz bei $K_{1/2}$ stellt den Anteil der Drüse dar, dessen Aktivität der Hauptklasse des mit 0,66 mg KJ behandelten Tieres gleichkommt.

Die Kurve β stellt einen Sonderfall dar. Die Regelklasse $K_{1/4/2}$ ist eine Kernklasse, deren Vorkommen in der von *Jacobj* [1925] gegebenen Formulierung des Gesetzes vom rhythmischen Kern- und Zellwachstum nicht enthalten ist. Die Existenz dieser Zwischenklassen, die in der Mitte zwischen zwei Regelklassen liegen und um den Koeffizienten $\frac{1}{2}$ ($\approx 1,414$) größer sind als die nächstuntere Regelklasse, ist von zahlreichen Autoren an verschiedenen Organen nachgewiesen worden (*Boveri* [1905], *Herbst* [1914], *Hinderer* [1914], *Katsuki* [1915], *Landauer* [1922], *Jacobj* [1935], *Hertwig* [1938, 1938/39, 1942, 1943], *Sauser* [1936], *Hintzsche und Tanner* [1937], *Krantz* [1947, 1951], *Brügger* [1949], *Gauer* [1949], *Hintzsche* [1949], *Ludwig* [1950/51], *Bergemann* [1952]). *Hertwig* [1938, 39] bezeichnete den Koeffizienten $\frac{1}{2}$ als Oberflächenverdopplungsfaktor und erklärt ihn dadurch, daß «jeder Kern einer beliebigen Größenklasse wahrscheinlich unter dem Einfluß gesteigerter funktioneller Beanspruchung die Fähigkeit hat, sich soweit zu vergrößern, daß nicht mehr sein Volumen, sondern seine Oberfläche gegenüber dem Kern der nächst niederen Klasse verdoppelt ist.»

Im Vergleich zur kleinen KJ-Dosis hat die Behandlung mit der zehnmal größeren Dosis das Zellkernvolumen weiter verkleinert. Man erkennt die Wirkung an der Verschiebung der Summenkurve *in toto* nach kleineren Volumwerten, am tiefer liegenden Maximum sowohl der Summenkurve als auch der aufgelösten Hauptklasse $K_{1/2}$ sowie am 3,3 mal höhern Maximum der untersten Regelklasse $K_{1/4}$. Die 6,6 mg KJ-Dosis hat eine weitere Aktivitätshemmung zur Folge gehabt; der Effekt hingegen ist der angewandten Dosis nicht direkt proportional.

In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren (*Des Ligneris* [1907], *Merke* [1927], *Dvoskin* [1947 a], *Lesser et al.* [1949], *Wheeler und Hoffmann* [1949], *Geraldes Barba* [1950], *Klitgaard et al.* [1952], *Kracht* [1952]) stellen wir eine aktivitätshemmende Wirkung des Kaliumjodids auf die normale Rattenschilddrüse fest. Wir haben weder bei Anwendung der kleinen noch der großen KJ-Dosis Anhaltspunkte für eine Stimulation der Schilddrüse im Sinne von *Loeb* [1920, 1926, 1929 b], *Gray und Loeb* [1928] sowie *Loeser und Thompson* [1934] gewinnen können.

Für eine Aktivitätshemmung sprechen ferner die Ergebnisse physiologischer Untersuchungen. Kaliumjodid senkt den O_2 -Verbrauch und bessert die Hyperthyreosesymptome bei thyradengefütterten Ratten (*Hildebrandt* [1923]). Hohe Jodiddosen hemmen die organische Bindung von Jod in der Schilddrüse (*Stanley* [1945], *Wolff* und *Chaikoff* [1948a, 1948b, 1948], *Raben* [1949], *Boatman* und *Moses* [1951]). Bei Menschen wird der Grundumsatz von Gesunden und *Basedow*-Kranken durch *Lugolsche* Lösung oder Endojodin «Bayer» temporär gesenkt (*Lemort* [1931]). Die Aktivitätsverminderung kann sogar zur Entwicklung eines Myxoedems führen (*Léchelle* und *Troisier* [1950]).

Im Zusammenhang mit dem *Hertwigschen* Oberflächenverdopplungsfaktor muß auf eine weitere vermeintliche Abweichung vom *Jacobschen* Gesetz eingegangen werden. *Wermel* [1934], *Wermel* und *Scherschulskaja* [1934] sowie *Bogojawlensky* [1935] haben auf das Vorkommen rhythmischen Kernwachstums mit den Koeffizienten 1,5 und 4 aufmerksam gemacht, während das *Jacobsche* Gesetz den Koeffizienten 2 verlangt. *Jacobj* [1942] erklärte die Größenproportion mit dem Nenner 4 einleuchtend damit, daß sie ein Verdopplungswachstum darstelle, «bei dem die sonst übliche längere Wachstumpause bei dem Verdopplungsschritt auf 2 bzw. 8 jeweils nicht eingehalten wird». Zur Deutung des Koeffizienten 1,5 führte er den Oberflächenfaktor $\sqrt{2}$ als Erklärung an, da die Differenz zwischen $\sqrt{2}$ und 1,5 mit 0,086 sehr klein ist. *Hertwig* [1943] bewies auf Grund des Kernvolumens haploider, diploider und triploider Froschlarven quantitativ die Richtigkeit dieser von *Jacobj* [1942] gegebenen Erklärung.

Die Schilddrüse der *hypophysektomierten Ratte* (Gruppe D, Abb. 4 und 12, Tabelle II) stellt ihrem histologischen Aspekt nach eine ausgesprochene Stapeldrüse dar. Wir interpretieren den Befund in Übereinstimmung mit andern Autoren (*Houssay*, *Biasotti* und *Magdalena* [1931], *Hertz* und *Oastler* [1936], *Hellbaum* [1936/37], *Bargmann* [1939, S.104], *Astwood* und *Bissell* [1944], *Leblond* [1944], *Dempsey* [1949], *Randall et al.* [1951]) als eine Ruhigstellung der Drüse.

Die Hypophysektomie führte, verglichen mit der Variationskurve der Kontrolldrüse, zu einer Verschiebung des Kurvengipfels um $1\frac{1}{2}$ Kernklassen nach unten. Das tiefe Maximum der Summenkurve von 21,6% und die in unsern Untersuchungen einzig bestehende enorme Breite der Basis – die kleinsten Kerne reichen

über $K_{1/8}$ hinaus, die größten gehören der Klasse $K_{1\sqrt{2}}$ an – sind ebenfalls Daten, die zur Diagnose einer weitgehend inaktiven Schilddrüse beitragen. Die Lage des Maximums der Summenkurve und der Auflösungskurven α , γ und ε in Zwischenklassen wird durch die *Hertwigsche* Hypothese erklärt. Bezieht man diese in das *Jacobsche* Gesetz ein, so findet es auch im vorliegenden Fall seine Bestätigung.

Die grundlegenden physiologischen Vorgänge seien in Anlehnung an *Marois* [1951] dahin zusammengefaßt, daß die Hypophys-ektomie die Jodid-Konzentrierung, die Hormonsynthese und die Hormonausschüttung verlangsamt sowie den relativen Jodgehalt der Schilddrüse erhöht (*Houssay, Biasotti und Mazzocco* [1931]), während andererseits das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens diese Prozesse beschleunigt (*Vanderlaan und Greer* [1950]).

Die Schilddrüsen der mit den beiden *KJ-Dosen behandelten hypophysektomierten Ratten* (Gruppe E, Abb. 5 und 13, Tabelle III; Gruppe F, Abb. 6 und 14, Tabelle IV) unterscheiden sich histologisch nicht. Gegenüber der Drüse der unbehandelten hypophysektomierten Ratte weisen diejenigen der mit Kaliumjodid behandelten hypophysektomierten Tiere etwas dichteres Kolloid auf.

Beide Variationskurven sind zweigipflig, was durch die Maxima in den Kernklassen $K_{1/4\sqrt{2}}$ und $K_{1/2}$ bedingt ist. Bei der Kurve der kleinern KJ-Dosis fällt außerdem die Verschmälerung der Kurvenbasis auf. Man ist versucht, aus diesen Kurveneigenschaften eine durch Kaliumjodid hervorgerufene Aktivierung dieses Follikel-epithels anzunehmen. Es ist aber folgendes zu bedenken. Erstens findet sich schon in der Variationskurve der unbehandelten hypophysektomierten Ratte bei $K_{1/2}$ eine Stufe, die sich u. U. zu einem zweiten Maximum erhöhen kann; nur weitere Untersuchungen können abklären, ob die Kurve unbehandelter hypophysektomierter Ratten tatsächlich nie zweigipflig verläuft. Zweitens besitzt die Variationskurve bei Anwendung von 6,6 mg KJ die Kennzeichen geringerer Aktivität (s. unten) als jene bei Anwendung von 0,66 mg. Und drittens weist das etwas stärker eingedickte Kolloid beider Schilddrüsen eher auf eine zusätzliche Hemmung hin.

Im Vergleich zur kleinern KJ-Dosis liegen in der Kurve der 6,6 mg KJ-Dosis die beiden Gipfelpunkte tiefer, die Hauptklasse fällt in $K_{1/4\sqrt{2}}$ und die Kurvenbasis weist eine Verbreiterung bis $K_{1/8}$ auf. Die Auflösungskurven zeigen eine stärkere Beteiligung der kleinen Zellkerne.

Unsere kernvolumetrischen Untersuchungen erlauben keinen

sicheren Schluß auf die Kaliumjodidwirkung bei hypophysektomierten Ratten. Sie schließen indessen die Möglichkeit einer Steigerung der Epithelfunktion bei kaliumjodidbehandelten hypophysektomierten Tieren nicht aus. Das *Jacob-Hertwigsche* Gesetz wird wiederum bestätigt.

Die *Thiouracilbehandlung* (Gruppe G, Abb. 7 und 15 a) hat bei den untersuchten Fällen zu einer ausgiebigen Vergrößerung der Schilddrüse geführt. Die Größenzunahme des Organs ist mehreren Komponenten zuzuschreiben. Erstens weisen seine Gefäße eine außerordentlich starke Blutfüllung auf, eine Tatsache, die besonders auch aus der Chirurgie der mit Thiouracil vorbehandelten *Basedow-Struma* unliebsam bekannt ist (*Merke* [1953]). Zweitens tritt eine so starke Vermehrung der Epithelzellen auf, daß die Follikel offenbar infolge mechanischer Behinderung unregelmäßige Gestalt annehmen. Und drittens beruht die Massenzunahme des Organs auf der Hypertrophie der einzelnen Epithelzellen, die zylindrisch bis hochzylindrisch werden. Andererseits fällt regelmäßig die ausge dehnte Kolloidverflüssigung und der Kolloidschwund auf.

Diese Charakteristika der hochaktiven Schilddrüse, wie sie durch Thiouracilmedikation erzeugt werden können, wurden auch von andern Autoren beschrieben (*Astwood et al.* [1943], *Mackenzie und Mackenzie* [1943], *Rerábek und Rerábek* [1947], *Allegranza* [1950], *Biström* [1950], *Steger* [1950/51], *Ludwig* [1950/51]).

Die Variationskurve der Kernvolumina weist nur einen Gipfel in der Hauptklasse K_1 auf. *Ludwig* [1950/51] fand das Maximum ebenfalls bei K_1 vor. In genauer Übereinstimmung mit seinem Befund reichen die kleinsten Zellkerne unserer Kurve nicht ganz bis zur Klasse $K_{1/4}$, die größten etwas über die Klasse K_2 hinaus. Im Gegensatz zu unserer Verteilungskurve besitzt seine eine Plateaubildung in den Kernklassen $K_{1/2}\sqrt{2}$ bis K_1 . Es ist schwer zu sagen, worauf das unterschiedliche Verhalten der Kurven beruht. Vielleicht kommt es dadurch zustande, daß nicht alle Regionen der Schilddrüse in gleichem Maße auf das Thiouracil ansprechen, wobei dann die Kerne der einen Region beim Zeichnen häufiger verwendet werden können als die der andern. Diese Erklärungsmöglichkeit scheint uns deshalb gegeben zu sein, weil *Ludwig* [1950/51] Abb. 3 in der von ihm untersuchten Drüse zwei verschieden aktive Zonen gefunden hat.

Verglichen mit dem histologischen Schnitt, der das Bild einer weit über die Norm aktivierten Drüse bietet, zeigt die Variations-

kurve die enorme Funktionssteigerung nicht mit entsprechender Eindringlichkeit. Die Kurve unterscheidet sich von der des unbehandelten Kontrolltieres im wesentlichen durch den größeren Anteil der Zwischenklasse zwischen $K_{\frac{1}{2}\sqrt{2}}$ und K_1 . Kurvenanalytisch und dem *Jacobj-Hertwigschen* Gesetz gemäß wird dieser flache Kurven-gipfel durch die größere Frequenz in der Klasse $K_{\frac{1}{2}\sqrt{2}}$ bedingt. Das ist der einzige Umstand, der im Verlauf der Variationskurve für eine größere Aktivität gegenüber der Schilddrüse des unbehandelten Kontrolltieres spricht. Der Unterschied ist aber keineswegs so deutlich wie nach dem histologischen Aspekt zu erwarten wäre.

Durch physiologische Untersuchungen wurde der antithyreotische Wirkungsmechanismus von Thioharnstoffderivaten geklärt. Sie blockieren durch Oxydation des aufgenommenen Jodids zu Jod die anschließende Jodierung des Thyreoglobulins (*Zondek* [1953, S. 284]). Infolgedessen sinkt der Schilddrüsenhormongehalt des Blutes, wodurch die Hypophyse zur vermehrten Ausschüttung von thyreotropem Hormon angeregt wird (*Kracht* [1952]). Hypophysektomie verhindert diesen Regulationsmechanismus (*Mackenzie* und *Mackenzie* [1943]).

Das histologische Bild einer hochaktiven Schilddrüse läßt sich nicht nur durch Verabreichung von Thiouracil, sondern auch durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens erzeugen (*Loeser* [1936], *Larson et al.* [1945], *Wegelin* [1948]). Nach Thiouracilgaben haben wir es jedoch trotz dem morphologisch hochaktiven Bild der Schilddrüse funktionell mit einem hypothyreoten Zustand zu tun (*Astwood et al.* [1943]).

Während Thiouracil einen ausgedehnten Kolloidschwund hervorruft, tritt unter der kombinierten Behandlung mit *Thiouracil* + 0,66 mg KJ (Gruppe H, Abb. 8 und 16b) eine Kolloidanschoppung auf. Durch das Kaliumjodid wird die Zellgröße kaum beeinflußt; die Variationskurve der Zellhöhen besitzt die gleiche Verteilung wie jene der mit Thiouracil allein behandelten Schilddrüse; die Gipfel beider Kurven liegen bei 12μ (*Ludwig* [1953]).

Während die Behandlung mit 0,66 mg KJ allein eine Verkleinerung des Kernvolumens um eine ganze Regelklasse nach sich zieht, zeigt die mit Thiouracil kombinierte Jodidbehandlung nur eine Verkleinerung um den Faktor $\sqrt{2}$. Daraus schließen wir auf einen Antagonismus zwischen Kaliumjodid und Thiouracil.

Die Schilddrüse der mit *Thiouracil* + 6,6 mg KJ behandelten Ratte (Gruppe I, Abb. 9, 15c und 16, Tabelle V) besitzt, nach dem

histologischen Befund zu schließen, gegenüber derjenigen eines mit Thiouracil und der kleinen Joddosis behandelten Tieres eine etwas herabgesetzte Aktivität; die Geringfügigkeit des Unterschiedes muß aber betont werden.

Die Variationskurve der Kernvolumina der mit Thiouracil + 6,6 mg KJ behandelten Tiere zeigt eine Zellkernverkleinerung, sie ist aber geringer als bei der Kombinationsbehandlung mit Thiouracil + 0,66 mg KJ. Man ist geneigt, auf Grund dieser Kurve, deren Hauptklasse gegenüber jener der kleineren KJ-Dosis um $\frac{1}{4}$ der Differenz zweier Regelklassen nach größeren Volumenwerten verschoben ist, eine etwas stärkere Aktivität anzunehmen. Dieser Schluß scheint uns nicht berechtigt, weil der Unterschied sehr gering ist. Als Erklärung kommen individuelle (vgl. *Klitgaard et al.* [1952])¹ und besonders regionale Reaktionsverschiedenheiten der Schilddrüse auf die verwendeten Pharmaka in Frage (*Ludwig* [1950/51], Abb. 3; vgl. S. 215). Ebenfalls in Richtung auf eine Inhomogenität des Substrates weist die Tatsache, daß die Kurve die Anforderungen, welche an eine *Gaußsche* Normalverteilung gestellt werden, nicht erfüllt.

Regionale Unterschiede in der Epithelreaktion innerhalb ein und derselben Schilddrüse spielen möglicherweise auch für die Erklärung der Abweichung von einer Normalverteilung eine Rolle. Zudem trifft das von *Hintzsche* [1946] für das Auftreten einer Normalverteilung postulierte Kriterium eines besonders ausgeglichenen Gewebszustandes für eine Schilddrüse, die unter dem Einfluß sowohl von Thiouracil wie von Kaliumjodid steht, nicht zu. Auf diese Weise wird die Abweichung der Kurve von einer Normalverteilung verständlich.

Die Auflösungskurven mit ihren Gipfeln in Regel- und Mittelklassen entsprechen dem *Jacobj-Hertwigschen* Gesetz.

Zusammenfassend lassen die histologischen und kernvolumetrischen Befunde übereinstimmend eine Hemmung der thiouracilbedingten Aktivierung der Rattenschilddrüse durch die angewandten

¹ Die Autoren verabreichten 250–350 g schweren Ratten während 28–30 Tagen 100–150 mg Thiouracil per os/Tag/kg. Bei zusätzlicher subcutaner Injektion von 4 mg J₂/Tag zeigten die Schilddrüsen aller 8 Tiere das gleiche histologische Bild wie die mit Thiouracil allein behandelten. Bei Injektion von 16 mg J₂ zeigten 2 der 8 Tiere keinen Unterschied zu den Thiouracil-Kontrollen, 3 eine beträchtliche Zellabplattung und Kolloidstapelung und 2 eine weitgehende Normalisierung der Drüsenstruktur.

KJ-Dosen erkennen. Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeiten zahlreicher Autoren (*Dvoskin* [1947 a, 1947 b], *Crepax* [1950, 1951], *Allegranza* [1950], *Gallone* und *Bozza* [1950], *Van Middlesworth* [1952]).

In diesem Zusammenhang möchten wir besonders die Arbeit von *Astwood* et al. [1943] erwähnen, die nach zehntägiger Behandlung von Ratten mit 0,1% und 1,0% Thiourea eine durch 1% KJ im Trinkwasser hervorgerufene geringgradige Hemmung der Thiourea-Wirkung beschreiben. Ungeachtet dieses Befundes behaupten die Autoren in ihrer Zusammenfassung, daß Jod auf die strumigene Wirkung von Thiourea keinen Einfluß habe und messen den Hemmungseffekt der «toxischen» KJ-Konzentration bei.

Da die hyperplastische Reaktion der Schilddrüse auf Antithyreotica letzten Endes durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens verursacht wird, dürfen wir auf die durch dieses Hormon aktivierte Schilddrüse eine analoge Wirkung von Kaliumjodid erwarten. Diese Auffassung wird durch die Befunde von *Silberberg* [1929/30] und *Okkels* [1936, S. 22, Fig. 6 und 7] bestätigt. Diese Autoren verabreichten thyreotropes Hormon und zugleich Kaliumjodid, und stellten fest, daß in der Schilddrüse die Zellhöhe abnimmt und eine Kolloidanschoppung auftritt.

Zusammenfassung

Die Kernvolumenmessung ist ein genaues Kriterium zur Beurteilung des Funktionszustandes der Follikel epithelien. Sie erlaubt eine genauere Differenzierung der Zellaktivität als die histologische Beurteilung. Das *Jacobj-Hertwigsche* Gesetz wird bestätigt.

In den Schilddrüsen normaler und thiouracilbehandelter Albinoratten wird histologisch und kernvolumetrisch eine Aktivitätsverminderung durch Kaliumjodid (0,66 mg und 6,6 mg) nachgewiesen.

Die Schilddrüse hypophysektomierter Tiere zeigt eine herabgesetzte Aktivität. Die Kernvolumenkurven weisen darauf hin, daß Kaliumjodid die Schilddrüsen epithelien hypophysektomierter Tiere u. U. aktivieren könnte.

Summary

Some conclusions about function of the follicular epithelium may be drawn from measurements of nuclear volume. Cell activity may be better elucidated than by histological preparations. The *Jacobj-Hertwig-principle* is confirmed. There appears in thyroids of normal and thiouracil treated albino rats a histologic and nucleovolumetric reduction of activity by potassium iodide (0.66 mg and 6.6 mg). The thyroid activity in hypophysectomised animals is reduced. It may be concluded

from curves of nuclear volumes that after application of potassium iodide an activation of thyroid epithelium in hypophysectomised animals could eventually be produced.

Résumé

La mesure du volume nucléaire représente un critère exact pour apprécier la fonction de l'épithélium du follicule thyroïdien. Elle permet une différenciation plus exacte de l'activité cellulaire que l'appréciation histologique. La loi de *Jacob-Hertwig* est confirmée. Dans la thyroïde de rats normaux et de rats traités au thiouracile on peut démontrer par l'histologie et la détermination du volume nucléaire une diminution de l'activité fonctionnelle sous l'influence du iodure de potassium. Chez les animaux hypophysectomisés, l'activité de la thyroïde est diminuée. Les courbes du volume nucléaire indiquent que le iodure de potassium pourrait, le cas échéant, déterminer une activation de l'épithélium thyroïdien après hypophysectomie.

LITERATUR

- Adams, A. E. and B. Gray:* Anat. Rec. 65, 69, 1936.
Allegranza, A.: Biol. latina, Milano 3, 353, 1950.
Arnold, A.: Acta anat. 12, 396, 1951.
Astwood, E. B.: J. Pharmacol. 78, 79, 1943.
Astwood, E. B., J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz: Endocrinology 32, 210, 1943.
Astwood, E. B. and A. Bissell: Endocrinology 34, 282, 1944.
Bargmann, W.: Die Schilddrüse, in v. Möllendorffs Hdb. d. mikr. Anat. d. Menschen, Band VI/2, Berlin 1939.
Bergemann, T.: Z. mikr.-anat. Forsch. 58, 196, 1952.
Biström, O.: Ann. Med. exp. Biol. fenn., Suppl. 3 zu Bd. 28, 1950.
Boatman, J. B. and C. Moses: Endocrinology 48, 413, 1951.
Bogojawlensky, K. S.: Z. Zellforsch. 22, 47, 1935.
Boveri, Th.: Zellstudien, 5. Heft, G. Fischer, Jena 1905.
Breitner, B.: Beitr. klin. Chir. 134, 1924.
Brügger, W.: Acta anat. 7, 345, 1949.
Bucher, O. und B. Horisberger: Acta anat. 9, 258, 1950.
Cameron, A. T. and J. Carmichael: J. biol. Chem. 45, 69, 1920/21.
Casperson, T. und H. Holmgren: Anat. Anz. 79, 53, 1934.
Crepax, D.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 26, 1560, 1950; Arch. Sci. biol. 35, 8, 1951.
De Gennes, L. et G. Deltour: Ann. Endocrin. 11, 448, 1950.
Dempsey, E. W.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 50, 336, 1949.
Dempsey, E. W. and E. B. Astwood: Endocrinology 32, 509, 1943.
De Robertis, E.: Ann. N. Y. Acad. Sci. 50, 317, 1949.
Des Ligneris, M.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Jods auf die Hundeschilddrüse sowie über die Hyperplasie dieser Drüse, med. Diss. Bern 1907.
Dvoskin, S.: Endocrinology 40, 334, 1947 a; 41, 331, 1947 b.
Ferguson, J. K. W. and E. A. Sellers: J. Pharmacol. 97, 177, 1949.
Gallone, L. e M. L. Bozza: Chirurgia 5, 31, 1950.
Gauer, J.-P.: Mitt. naturforsch. Ges. Bern 6, 85, 1949.

- Geraldes Barba, F.*: Histofisiologia da Tiroideia, Lisboa 1950.
- Gray, S.H. and L. Loeb*: Amer. J. Path. 4, 257, 1928.
- Hamilton, J.G.*: Amer. J. Physiol. 124, 667, 1938.
- Hellbaum, H.W.*: Anat. Rec. 67, 53, 1936/37.
- Herbst, C.*: Roux' Arch. EntwMech. 39, 617, 1914.
- Hertwig, G.*: Arch. exp. Zellforsch. 22, 212, 1938; Anat. Anz. 87, Erg. H. 65, 1938/39; Z. mikr.-anat. Forsch. 51, 87, 1942; 53, 445, 1943.
- Hertz, S. and E.G. Oastler*: Endocrinology 20, 520, 1936.
- Hertz, S., A. Roberts and R.D. Evans*: Proc. Soc. exp. Biol. 38, 510, 1938.
- Hildebrandt, F.*: Arch. exp. Path. Pharmak. 96, 292, 1923.
- Hinderer, Th.*: Roux' Arch. EntwMech. 38, 187, 1914.
- Hintzsche, E.*: Z. mikr.-anat. Forsch. 39, 45, 1936; Experientia 1, 103, 1945 a; Mschr. Geburtsh. Gynäk. 120, 200, 1945 b; Schweiz. Z. Volkswirtsch. u. Statistik 82, 433, 1946; Mitt. naturforsch. Ges. Bern 4, 19, 1947; Gynaecologia 128, 270, 1949.
- Hintzsche, E. und E. Tanner*: Z. mikr.-anat. Forsch. 42, 165, 1937.
- Houssay, B.-A., A. Biasotti et A. Magdalena*: C. R. Soc. Biol. 108, 912, 1931.
- Houssay, B.-A., A. Biasotti et P. Mazzocco*: C. R. Soc. Biol. 108, 915, 1931.
- Jacobj, W.*: Roux' Arch. EntwMech. 106, 124, 1925; Z. mikr.-anat. Forsch. 38, 161, 1935; Roux' Arch. EntwMech. 141, 584, 1942.
- Junqueira, L.C.*: Endocrinology 40, 286, 1947.
- Kannas, O. and P. Tala*: Ann. Med. exp. Biol. fenn. 31, 124, 1953.
- Katsuki, K.*: Arch. Zellforsch. 13, 92, 1915.
- Klitgaard, H.M., H.B. Dirks, jr., W.R. Garlick and S.B. Barker*: Endocrinology 50, 170, 1952.
- Kracht, J.*: Arch. exp. Path. Pharmak. 216, 294, 1952.
- Krantz, H.*: Z. Naturforsch. 2b, 428, 1947; Z. Zellforsch. 35, 425, 1951.
- Kühnau, J.*: Arch. exp. Path. Pharmak. 216, 4, 1952.
- Landauer, W.*: Roux' Arch. EntwMech. 52, 1, 1922.
- Larson, R.A., F.R. Keating jr., W. Peacock and R.W. Rawson*: Endocrinology 36, 149 u. 160, 1945.
- Leblond, C.P.*: Anat. Rec. 88, 285, 1944.
- Leblond, C.P. and J. Gross*: Endocrinology 43, 306, 1948.
- Léchelle, M.P. et F. Troisier*: Bull. Soc. méd. Paris 1950, p. 960.
- Lemort, A.*: C. R. Soc. Biol. 106, 1283, 1931.
- Lesser, A.J., R.J. Winzler and J.B. Michaelson*: Proc. Soc. exp. Biol. 70, 571, 1949.
- Loeb, L.*: J. med. Res. 49, 481, 1920; Amer. J. Path. 2, 19, 1926; 5, 79, 1929.
- Loeser, A.*: Arch. exp. Path. Pharmak. 180, 458, 1936.
- Loeser, A. und K.W. Thompson*: Endokrinologie 14, 144, 1934.
- Ludwig, K.S.*: Acta anat. 11, 146, 1950/51; 20, 1, 1954; persönliche Mitteilung 1953.
- Mackenzie, C.G. and J.B. Mackenzie*: Endocrinology 32, 185, 1943.
- Marine, D.*: Bull. Johns Hopk. Hosp. 18, 359, 1907.
- Marine, D. and C.H. Lenhart*: Bull. Johns Hopk. Hosp. 20, 131, 1909.
- Marine, D. and Williams*: Arch. int. Med. 1, 349, 1908.
- Marois, M.*: Ann. Endocrin. 12, 333, 1951.
- McGinty, D.A. and E.A. Sharp*: Endocrinology 39, 74, 1946.
- Merke, F.*: Beitr. klin. Chir. 140, 375, 1927; persönliche Mitteilung 1953.
- Okkels, H.*: La Glande Thyroïde, Paris 1936.
- Raben, M.S.*: Endocrinology 45, 296, 1949.

- Reråbek, J. and E. Reråbek*: Acta physiol. scand. 14, 276, 1947.
Sadhu, D. P.: Amer. J. Physiol. 152, 263, 1948.
Sauser, G.: Z. Zellforsch. 23, 677, 1936.
Silberberg, M.: Proc. Soc. exp. Biol. 27, 166, 1929/30.
Stanley, M. M.: J. clin. Endocrin. 9, 941, 1945.
Steger, K.: Acta anat. 11, 246, 1950/51.
Studer, A.: Experientia 5, 362, 1949.
Tala, P.: Endocrinology 53, 474, 1953.
Uhlenhuth, E.: Roux' Arch. EntwMech. 115, 184, 1929.
Vanderlaan, W. P. and M. A. Greer: Endocrinology 47, 36, 1950.
Van Middlesworth, L.: Fed. Proc. 11, 166, 1952.
Wegelin, C.: Helv. med. Acta 15, 3, 1948.
Wermel, E. M.: Z. Zellforsch. 20, 36, 1943.
Wermel, E. M. und L. W. Scherschulschaja: Z. Zellforsch. 20, 459, 1934.
Wiener, H.: Arch. exp. Path. Pharmac. 61, 297, 1909.
Wilflingseder, P.: in «Forschungen und Forscher der Tiroler Ärzteschule», Bd. 1, 1945–47, Innsbruck 1947 a; Schweiz. med. Wschr. 28, 907, 1947 b; Mikroskopie 3, 243, 1948.
Wolff, J. and I. L. Chaikoff: Endocrinology 42, 468, 1948 a; 43, 174, 1948 b; J. biol. Chem. 172, 855, 1948 c.
Zondek, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen, Basel 1953.

Eingegangen 15. April 1954

